

## СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Н. В. Малюжинская, К. В. Кожевникова, О. В. Полякова,  
Н. В. Николенко, А. Н. Жидких, И. В. Петрова*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Проведен сравнительный анализ состояния углеводного обмена у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД 1 тип). Изучена фактическая распространенность осложнений СД типа 1. Исследование позволило выявить неудовлетворительный уровень контроля СД типа 1 и необходимость поиска путей улучшения метаболической компенсации у данной категории больных.

*Ключевые слова:* сахарный диабет типа 1, углеводный обмен, гликозилированный гемоглобин, вариабельность гликемии, гипогликемия, уровень компенсации углеводного обмена.

## STATUS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 DEPENDING ON THE ONSET AGE AND THE DURATION OF THE DISEASE

*N. V. Malyuzhinskaya, K. V. Kozhevnikova, O. V. Polyakova,  
N. V. Nikolenko, A. N. Zhidkih, I. V. Petrova*

*Volgograd State Medical University,  
Department of children's diseases of the faculty of paediatrics*

We performed a comparative analysis of carbohydrate metabolism in children with type 1 diabetes mellitus (DM 1 type). The actual rate of complications of DM type 1 was elicited. The study revealed unsatisfactory monitoring of DM type 1 as well as the need to seek ways of improving metabolic compensation in these patients.

*Key words:* type 1 diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, glycated hemoglobin, glucose variability, hypoglycemia, the level of compensation of carbohydrate metabolism.

Во всем мире заболеваемость сахарным диабетом типа 1 (СД 1) увеличивается. В целом по РФ среднегодовой темп прироста близок к большинству европейских стран — 3 % [5]. СД является значимой медико-социальной проблемой современного общества. Это объясняется прогрессирующим увеличением числа больных, угрозой ранней инвалидизации и снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых сосудистых осложнений, отсутствием патогенетических методов лечения и профилактики [1, 4]. В детском и подростковом возрасте СД 1 протекает тяжело, со склонностью к прогрессированию и сопровождается глубокими нарушениями обменных процессов, микроциркуляции, что ведет к изменению функций всех органов и систем [1—4].

Стремление к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных СД выдвинуло на первый план проблему профилактики и лечения его поздних осложнений, число которых растет с увеличением длительности заболевания. Для профилактики развития поздних осложнений СД главенствующее значение имеет регулярный контроль гликемических показателей [7, 8].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние углеводного обмена у детей с СД 1 в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 319 детей (173 мальчика и 146 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет с верифицированным диагнозом СД 1. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт истории развития ребенка (форма 112). Средний возраст больных составил  $(1,79 \pm 4,04)$  лет, средняя длительность заболевания —  $(4,04 \pm 3,47)$  года, средний возраст дебюта СД —  $(7,75 \pm 4,44)$  лет. Все дети были разделены на 5 групп в зависимости от стажа заболевания.

Всем пациентам проводилось клинико-анамнестическое и лабораторное обследование. Степень компенсации заболевания оценивалась по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), определенного методом обратного аффинного анализа с помощью анализатора Nycocard Reader II., выраженного в % [5]. Уровень HbA1c в когорте составил 10,05 % [3, 8, 9, 11]. Для оценки суточных колебаний гликемии рассчитывался показатель различия суточных средних (mean of daily differences: MODD). При его расчете вычислялись разницы между уровнями гликемии, измеренными в одно и то же время в течение двух последовательных дней; полученные разницы усреднялись [7]. Все дети находились на индивидуальной схеме базисно-болюсной инсулинотерапии, среднесуточная доза инсулина (ССДИ) составила  $0,89 [0,45; 1,08]$  ЕД/кг массы тела.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде средних значений —  $M \pm SD$ . В случае нормального распределения, наличие статистически значимого различия количественного признака в нескольких несвязанных группах определялись с помощью многофакторного дисперсионного анализа ANOVA, с дальнейшей оценкой с использованием критерия Фишера. В тех случаях, когда полученные данные не имели нормального распределения (уровень HbA1c, ССДИ, вариабельность гликемии), в качестве оценки использовались медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й и 75-й процентиля]. Сравнение нескольких несвязанных групп проводилось с помощью дисперсионного анализа с применением теста Крускала-Уоллиса, с дальнейшим сравнением групп попарно с помощью вычисления критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети, включенные в исследование, были разделены на пять групп в зависимости от стажа заболевания. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

У детей с СД 1 по мере прогрессирования основного заболевания отмечалось нарастание количества поздних осложнений и их тяжести. Наблюдалось значительное увеличение поздних осложнений СД 1 уже на втором году заболевания: диабетическая полинейропатия (ДПНП) диагностирована у 76,32 % (58 детей) во второй группе, в то время как в первой группе часто-

та встречаемости ее составила 14,81 % (12 детей). На первом году заболевания диабетическая нефропатия (ДН) в стадии микроальбуминурии диагностирована у 1 ребенка, диабетическая ангиопатия (ДА) у 5 детей (6,17 %), у больных с длительностью СД 1 от года до трех лет частота их встречаемости достигала 10,53 % (8 детей), что отражает быстроту прогрессирования поздних осложнений СД, а значит свидетельствует об ухудшении прогноза заболевания. Обращает на себя внимание большое количество кардиопатий и синдрома вегетативной дисфункции (СВД), однако оценить критерии для верификации диагноза не представляется возможным.

Чаще других встречалась дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) (у каждого второго ребенка в исследуемой когорте), что можно объяснить системной симпатической денервацией как проявлением диабетической полинейропатии. К сожалению, ни у одного ребенка не встретился диагноз диабетическая гастропатия (ДГ). При ДГ увеличивается время переваривания и всасывания пищи, замедляется эвакуация из желудка. При этом состоянии патологически изменяются кривые постпрандиальной гипергликемии, тем самым ухудшается степень компенсации углеводного обмена. Частота встречаемости пролапса митрального клапана (ПМК) и ротационной дистопии почек увеличивалась в зависимости от стажа заболевания, что можно объяснить приобретенной несостоятельностью коллагена за счет дефицита магния у данной категории больных [6]. Нарастание экскреторной недостаточности поджелудочной железы встречалась чаще у детей с длительностью заболевания более 3 лет. Аутоиммунный тиреоидит наблюдался у каждого 10-го обследуемого в группах со стажем заболевания более 3 лет и расценивался как один из вариантов аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 1 (табл. 2).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатели	Группа 1 стаж до 1 года (n = 81)	Группа 2 стаж от 1 до 3 лет (n = 76)	Группа 3 стаж от 3 до 5 лет (n = 63)	Группа 4 стаж от 5 до 10 лет (n = 63)	Группа 5 стаж более 10 лет (n = 36)
Гендерный состав (мальчики/девочки)	44/37	39/36	32/31	36/27	19/17
Средний возраст	10,09 ± 4,76	11,04 ± 3,96	12,47 ± 3,23	13,29 ± 2,85	14,84 ± 1,89
Стаж заболевания	0,58 ± 0,45	2,42 ± 0,57	4,41 ± 0,54	7,26 ± 1,06	11,70 ± 1,68
Возраст дебюта	9,50 ± 4,77	8,61 ± 3,88	8,03 ± 3,19	6,03 ± 3,02	3,14 ± 1,45

Таблица 2

Структура поздних осложнений СД 1 и сопутствующей патологии в зависимости от стажа заболевания, %

Сопутствующее заболевание	Группа 1 стаж до 1 года (n = 81)	Группа 2 стаж от 1 до 3 лет (n = 76)	Группа 3 стаж от 3 до 5 лет (n = 63)	Группа 4 стаж от 5 до 10 лет (n = 63)	Группа 5 стаж более 10 л (n = 36)
ДПНП	14,81 (12)	76,32 (58)	87,3 (55)	93,65 (59)	94,44 (34)
ДН	1,23 (1)	10,53 (8)	11,1 (7)	14,29 (9)	16,67 (6)
Диабетическая ретинопатия	0	0	0	0	8,33 (3)

Сопутствующее заболевание	Группа 1 стаж до 1 года (n = 81)	Группа 2 стаж от 1 до 3 лет (n = 76)	Группа 3 стаж от 3 до 5 лет (n = 63)	Группа 4 стаж от 5 до 10 лет (n = 63)	Группа 5 стаж более 10 л (n = 36)
Ангиопатия	6,17 (5)	10,53 (8)	12,7 (8)	17,46 (11)	19,44 (7)
СВД, вторичная кардиопатия	25,93 (21)	26,32 (20)	28,57 (18)	34,92 (22)	38,89 (14)
ПМК	6,17 (5)	18,42 (14)	19,05 (12)	23,81 (15)	19,44 (7)
Ожирение	7,41 (6)	10,53 (8)	11,1 (7)	15,87 (10)	8,33 (3)
Низкорослость	7,41 (6)	7,89 (6)	9,52 (6)	11,11 (7)	33,33 (12)
ДЖВП	55,56 (45)	40,79 (31)	47,62 (30)	52,38 (33)	50 (18)
Панкреатопатия	11,11 (9)	9,21 (7)	14,29 (9)	14,29 (9)	16,67 (6)
Ротация почек	22,22 (18)	25 (19)	23,81 (15)	23,81 (15)	36,1 (13)
Аутоиммунный тиреодит	2,47 (2)	3,95 (3)	9,52 (6)	9,52 (6)	11,1 (4)
Синдром Мориака	0	0	1,59 (1)	3,17 (2)	5,55 (2)

Оптимальным показателем, соответствующим клинико-метаболической компенсации, принято считать уровень HbA1c, который оценивался в зависимости от возраста больных (ISPAD, 2009). Результаты представлены на рис.

Оценка вариабельности суточной гликемии и HbA1c с помощью дисперсионного анализа с применением теста Крускала-Уоллиса показала статистически значимые различия в группах исследования. Уровень гликемии менее 4,0 ммоль/л (согласно федеральным клиническим рекомендациям у больных сахарным диабетом, 2013 г., расценивается как гипогликемия) встречалась у каждого 2-го пациента в группе со стажем заболевания до 5 лет и у каждого 3-го в группе

со стажем заболевания более 5 лет. Тяжелые гипогликемии также чаще встречаются у детей со стажем заболевания более 5 лет (табл. 3).

Анализ углеводного обмена показал неудовлетворительную клинико-метаболическую компенсацию у большинства обследуемых. Так, частота декомпенсации углеводного обмена варьировала от 58,02 % детей в первой группе до 83,33 % в 5-й группе (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о неэффективности лечебных мероприятий, неудовлетворительном самоконтроле гликемических показателей и лабильном течении заболевания, особенно выраженном при длительности заболевания более 5 лет.

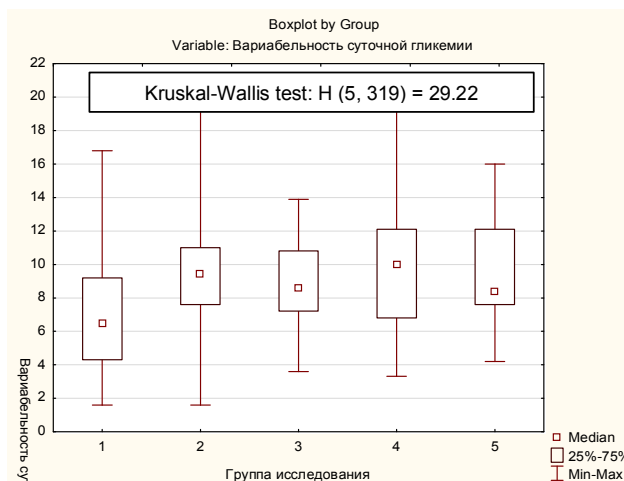
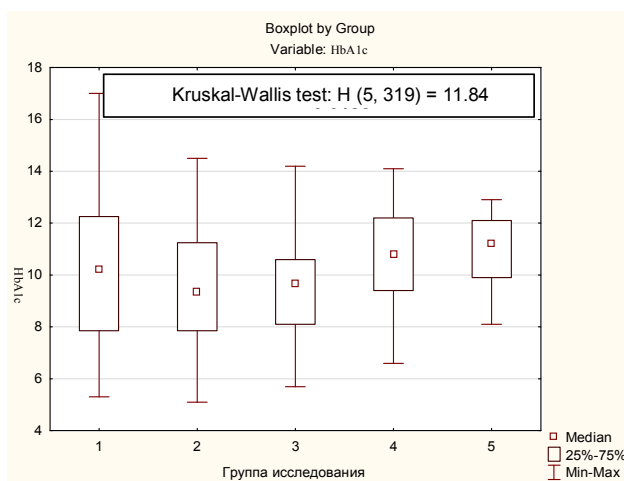


Рис. Показатели углеводного обмена у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания

Таблица 3

### Частота встречаемости гипогликемии в зависимости от стажа заболевания, %

Показатель	Группа 1 стаж до 1 года (n = 81)	Группа 2 стаж от 1 до 3 лет (n = 76)	Группа 3 стаж от 3 до 5 лет (n = 63)	Группа 4 стаж от 5 до 10 лет (n = 63)	Группа 5 стаж более 10 лет (n = 36)
Эпизоды гипогликемий	48,15 (39)	53,95 (41)	50,79 (32)	63,49 (40)	69,44 (25)
Тяжелая гипогликемия	2,47 (2)	3,95 (3)	4,76 (3)	9,52 (6)	13,89 (5)

**Уровень компенсации углеводного обмена, %**

Уровень компенсации	Группа 1 стаж до 1 года (n = 81)	Группа 2 стаж от 1 до 3 лет (n = 76)	Группа 3 стаж от 3 до 5 лет (n = 63)	Группа 4 стаж от 5 до 10 лет (n = 63)	Группа 5 стаж более 10 лет (n = 36)
Компенсация	27,16 (22)	21,06 (16)	14,29 (9)	4,77 (3)	0
Субкомпенсация	14,82 (12)	17,1 (13)	20,63 (13)	14,28 (9)	16,67 (6)
Декомпенсация	58,02 (47)	61,84 (47)	65,08 (41)	80,95 (51)	83,33 (30)

После ранжирования групп исследования по времени дебюта с помощью дисперсионного анализа ANOVA (тест Левена  $p = 0,072$  и  $p = 0,37$ ) была выявлена зависимость HbA1c и вариабельности гликемии (ВГ) от времени дебюта СД 1 ( $p = 0,044$ ;  $p = 0,049$  соответственно). Полученные данные дают основания предположить, что использование параметров ВГ в совокупности с уровнем HbA1c и другими традиционными факторами риска могут использоваться для оценки компенсации углеводного обмена и контроля над заболеванием.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наличие поздних осложнений у детей с СД 1 уже на втором году заболевания объясняется недостаточной клиничко-метаболической компенсацией и обуславливает необходимость тщательного контроля гликемии и наблюдения за больными особенно первых трех лет заболевания.

2. Вариабельность гликемии, уровень HbA1c зависят от стажа заболевания и времени дебюта СД, что необходимо учитывать при подборе индивидуальной схеме инсулинотерапии.

3. Необходимо дальнейшее изучение механизмов реализации эффекта колебаний гликемии на формирование осложнений и исходов СД 1. Оценка вариабельности гликемии в совокупности с уровнем HbA1c и наличием эпизодов гипогликемии являются перспективным подходом к оценке компенсации углеводного обмена СД 1 у детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кожевникова К. В. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. — 2014. — С. 69—70.

2. Кожевникова К. В., Власов Д. С., Гончарова А. А., Дубина А. М., Корягина П. А., Геворгян А. А., Полякова О. В. // Вестник РГМУ. — 2015. — № 2. — С. 734—735.

3. Кожевникова К. В., Геворгян А. А. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. — 2015. — С. 77—78.

4. Малюжинская Н. В., Полякова О. В., Жидких А. Н., Кожевникова К. В. // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия: Материалы V международной научно-практической конференции. — 2014. — № 5. — С. 26—28.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1 типа у детей и подростков / Российское общество детских эндокринологов. — М., 2013. — 39 с.

6. Diabetes in Childhood and Adolescence. Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen, W. Kiess. Karger-Basel, Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney. — 2011. — 132 p.

7. Kilpatrick E. S., Rigby A. S., Atkin S. L. A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes Care. 2008; 31(11): 2198—2202. DOI.

8. Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D., Hofer S., Rosenbauer J., Holl R.; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes // Pediatr Diabetes 2011; 12: 11—17.

### Контактная информация

**Кожевникова Ксения Викторовна** — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru